

薬剤関連顎骨壊死

顎骨壊死 (ONJ) とは

顎の骨の組織や細胞が死に骨が腐った状態になることです。顎の骨が腐ると口の中にもともと生息する細菌による感染が起こり、顎の痛み・腫れ・膿が出るなどの症状が出現します。

初期には自覚症状がなく、歯科検診などで偶然発見される場合もあります。治療に対して抵抗性であることが多く、治癒することが難しい病気です。

薬剤関連顎骨壊死 (MRONJ)

近年、薬剤の副作用が原因で顎の骨が壊死してしまう薬剤関連顎骨壊死が問題となっています。原因薬剤としては、骨粗鬆症や癌の骨転移に用いられるビスホスホネート薬剤 (BP 製剤) やデノスマブ・癌細胞の増殖を抑える血管新生阻害薬が挙げられます。

<骨粗鬆症治療薬>

商品名	一般名	用法	分類
フォサマック・ボナロン	アレンドロン酸ナトリウム	内服	BP 製剤
ボナロン	アレンドロン酸ナトリウム	注射	
ボンピバ	イバドロン酸ナトリウム	注射	
ダイドロネル	エチドロン酸二ナトリウム	内服	
リクラスト	ゾレドロン酸	注射	
ポノテオ・リカルボン	ミノドロン酸	内服	
アクトネル・ベネット	リセドロン酸ナトリウム	内服	
プラリア	デノスマブ	注射	ヒト型 RANKL 阻害剤

<抗悪性腫瘍治療薬>

商品名	一般名	用法	分類
ゾメタ	ゾレドロン酸	注射	BP 製剤
バミドロン酸	バミドロン酸二ナトリウム	注射	
ランマーク	デノスマブ	注射	ヒト型 RANKL 阻害剤
ベバシズマブ	アバステチン	注射	血管新生抑制薬



骨吸収抑制薬関連顎骨壊死 (ARONJ)

1) 顎骨の特殊性

ARONJが顎骨にのみ発生するのは、以下の理由により顎骨が身体の他の部位の骨と比べるときわめて感染しやすい環境下であり、その環境がARONJ発生に関与していると考えられています。

1. 顎骨には上皮を貫通して歯が植立しているため口腔内の感染源は上皮と歯の間隙、あるいは根管を經由して顎骨に直接到達する
2. 顎骨を被覆する口腔粘膜は薄いため咀嚼などの日常活動に感染はその直下の顎骨に容易に波及する。
3. 口腔内には感染源として、歯垢中に800種類以上、10¹¹ ~10¹² 個/cm³ の常在細菌が存在する。
4. う蝕、歯髄炎、根尖病巣、歯周病を介して顎骨に炎症が波及しやすい。
5. 抜歯などの侵襲的歯科治療により顎骨は直接口腔内に露出し感染を受けやすい。

2) 発生頻度

・骨粗鬆症患者

BP治療患者:経口投与では患者10万人年当たり発生率は1.04-69人、静注投与では0-90人

デノスマブ治療患者:患者10万人年当たり発生率は0-30.2人

・がん患者

ONJ発生率は骨粗鬆症患者よりも高い。乳がん・前立腺がん・その他の固形がんおよび多発性骨髄腫を有する5,723名について検討した結果、52名(1.8%)のデノスマブ治療患者、37名(1.3%)のゾレドロン酸治療患者、計89名のがん患者にONJ発生が報告されている。

3) 臨床症状

ステージ	臨床症状
0	骨露出/骨壊死なし、深い歯周ポケット、歯牙動揺、 口腔粘膜潰瘍、腫脹、膿瘍形成、開口障害、下唇の感覚鈍麻または麻痺 (Vincent 症状)、 歯原性では説明できない痛み
1	無症状で感染を伴わない骨露出や骨壊死またはプローブで骨を蝕知できる瘻孔を認める。
2	感染を伴う骨露出、骨壊死やプローブで骨を蝕知できる瘻孔を認める。 骨露出部に疼痛、発赤を伴い、排膿がある場合と、ない場合とがある。
3	疼痛、感染または1つ以上の下記の症状を伴う骨露出、骨壊死、またはプローブで蝕知できる瘻孔。 歯槽骨を超えた骨露出、骨壊死(例えば、下顎では下顎下縁や下顎枝にいたる。上顎では上顎洞、頬骨にいたる) その結果、病的骨折や口腔外瘻孔、鼻・上顎洞口腔瘻孔形成や下顎下縁や上顎洞までの進展生骨溶解。

◎初期症状として、歯肉の痛み・腫れ・痺れ・骨の露出等の症状が見られます。

「歯茎や顎が腫れてきた・痛い」「下唇が痺れた感じがする」「抜歯後の治りが良くない」「歯がぐらついて自然に抜けた」などの症状が生じた場合は、医師・歯科医師・薬剤師へご相談下さい。

4) 発生メカニズム

文献的には主に以下のようなメカニズムがあげられていますが、発症のメカニズムは十分に解明されていません。

1. 骨吸収抑制薬による骨リモデリングの抑制と、過度の破骨細胞活性の抑制
2. BP投与による口腔細菌の易感染性増加
3. BP投与による口腔上皮細胞のリモデリングおよび遊走抑制
4. 骨吸収抑制薬投与による免疫監視機構の変化
5. BPの血管新生抑制作用

- ・がんに対する化学療法・ホルモン療法・副腎皮質ステロイド薬の使用・抜歯・歯周病に対する外科的処置
- ・顎付近への放射線治療・糖尿病・喫煙・高齢者・口腔不衛生

5) 治療と管理

基本的治療方針

- ・骨壊死領域の進展を抑える。
- ・疼痛、排膿、知覚異常などの症状の緩和と感染制御により患者のQOLを維持する。
- ・患者教育および経過観察を定期的に行い、口腔管理を徹底する。

ステージに沿った治療

治療法はステージによって異なりますが（下記表）いずれのステージにおいても歯/歯周疾患の積極的治療と抗菌性洗口剤使用による口腔衛生状態の改善、そして全身的抗菌薬投与による治療は共通して重要です。

ステージ	治療法
0または1	抗菌性洗口剤の使用、瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄、局所的抗菌薬の塗布・注入（保存的治療推奨）
2	抗菌性洗口剤と抗菌薬の併用、難治例：複数の抗菌薬併用療法、長期抗菌薬療法、連続静注抗菌薬療法、腐骨除去、壊死骨搔爬、顎骨切除（外科的治療推奨）
3	腐骨除去、壊死骨搔爬、感染源となる骨露出/壊死骨内の歯の抜歯、栄養補助剤や点滴による栄養維持、壊死骨が広範囲におよぶ場合、顎骨の辺縁切除や区域切（外科的治療推奨）

4) 骨吸収抑制薬の投与と歯科治療

ARONJに関する正確な科学的情報を収集し、その予防策について統一の見解を提言することを目的として作成された「ビスホスホネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー」には以下の記載があります。

1. 骨吸収抑制薬の投与を受ける予定の患者の歯科治療

投与前の歯科受診により口腔内の衛生状態を改善し顎骨壊死発生の減少に努める。

全ての歯科治療は骨吸収抑制治療開始の2週間前までに終えておくことが望ましい。しかし、癌患者で骨吸収抑制治療を遅らせることができない場合や、骨折リスクが高い場合は骨吸収治療と歯科治療とを平行して進めることもやむを得ない。

2. 骨吸収抑制薬の投与を受けている患者の侵襲的歯科治療

1) 侵襲的治療前のBP製剤休薬

アメリカ口腔外科学会（AAOMS）は吸収抑制薬投与を4年以上受けている場合、あるいは顎骨壊死のリスク因子を有する骨粗鬆症患者に侵襲的歯科治療を行う場合には、骨折リスクを含めた全身状態が許容すれば2カ月前後の骨吸収抑制薬の休薬について主治医と協議・検討することを提唱している。日本口腔外科学会等もこの提唱に賛同しているが、休薬の可否に関して統一して見解は得られていない。

2) BP製剤投与中の癌患者・骨粗鬆症患者の歯科治療

歯科治療は基本的にはBPは休薬せずに侵襲的治療をできるかぎり避けるが、ONJ発症の誘因となるような歯の抜去などが避けられない場合は術前から抗菌薬を投与し、侵襲の程度、範囲を可及的に最小に抑える。

3) デノスマブ投与中の癌患者・骨粗鬆症患者の歯科治療

BPの場合と同様に、治療前の徹底した感染予防処置を行ったうえで休薬は行わずにできるだけ保存的に、やむを得ない場合は侵襲的歯科治療を進める。

4) 侵襲的歯科治療後の骨吸収抑制薬休薬

侵襲的歯科治療終了後、術創が治癒するまでの間は、侵襲の程度・範囲・部位・術創の治癒状態と主疾患のコントロール状態、骨折リスクなどを総合的に判断し、必要であれば骨吸収抑制薬の休薬、代替薬への変更を検討する。

5) 骨吸収抑制薬再開時期

侵襲的歯科治療後に休薬した場合、骨吸収抑制薬再開は基本的には侵襲的歯科治療部位の十分な骨性治癒が見られる2カ月前後が望ましい。

6) ARONJが発生した場合の骨吸収抑制薬休薬

ARONJ発生が確定診断された場合にはARONJ治療が完了するまでの間、BPあるいはデノスマブの休薬が望ましい。ただし骨折リスクの高い患者では休薬中は代替薬による治療を検討する。

7) ARONJ治療中の骨吸収抑制薬投与

発生したARONJの治療を進めている間の骨吸収抑制薬投与を中止するか、継続するかに関して一定の見解は無いが、がん患者では原則として休薬しない。骨粗鬆症患者の場合は骨折リスクが高い場合を除き、治療が完了するまでの間の骨吸収抑制薬の投与または継続の可否を検討する。

ARONJは骨転移を有するがん患者、あるいは骨粗鬆症患者に対して骨吸収抑制薬による治療を行った場合に稀に見られる合併症ですが、発生すると治癒が容易ではありません。口腔内の不衛生が顎骨壊死のリスクを上げるため、顎骨壊死の原因薬剤投与中は、口腔内の保清と早期発見のためにも定期的な歯科受診で予防することが大切です。



参考文献：日本口腔外科学会

ビスホスホネート系薬剤と顎骨壊死

顎骨壊死のシミュレーション